

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/IT04/000745

International filing date: 21 December 2004 (21.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: IT
Number: RM2003A000595
Filing date: 23 December 2003 (23.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 03 March 2005 (03.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

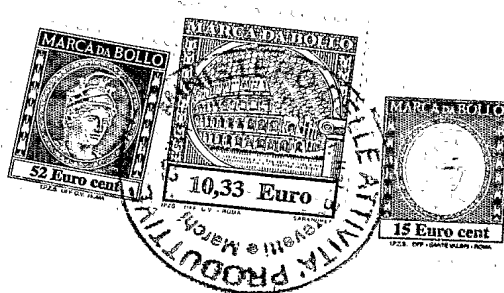
Ufficio G2

**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
INVENZIONE INDUSTRIALE N. RM 2003 A 000595.**

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

21 DIC. 2004

ROMA li.....



IL FUNZIONARIO

.....
Giampietro Carlotto
Giampietro Carlotto

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

A. RICHIEDENTE (I) SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

1) Denominazione ROMA codice 008855
Residenza
2) Denominazione
Residenza

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome
denominazione studio di appartenenza
via n. città cap (prov)

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario
via le Shakespeare, 47 n. 0047 città Roma cap 00144 (prov) RM

D. TITOLO classe proposta (saz/cl/scd) gruppo/sottogruppo
"Uso della PTX3 o di un suo derivato funzionale da sola o in associazione con TSG6 per il trattamento di patologie degenerative dell'osso o della cartilagine e per il trattamento della infertilità femminile".

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒ SE ISTANZA: DATA N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome
1) MANTOVANI Alberto 3) BOTTAZZI Barbara
2) GARLANDA Cecilia 4) CARMINATI Paolo

F. PRIORITÀ nazione o organizzazione tipo di priorità numero di domanda data di deposito allegato S/R
1) NESSUNA
2)

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI
NESSUNA

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N es.
Doc. 1) 2) PROV n. pag 11 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) 0 PROV n. tav. disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) 0 RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 4) 0 RIS designazione inventore
Doc. 5) 0 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) 0 RIS autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente

9) attestati di versamento, totale lire Euro 188,51 (centotantotto/51) Domenico Campanelli obbligatorio

COMPILATO IL 23/12/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

CONTINUA SI/NO no

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO si

CAMERA DI COMMERCIO I. A. A. DI RM 2003 A 000595 codice

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA Reg. A

L'anno millenovecento, il giorno 23 DIC. 2003, del mese di

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE
Silvia Altieri

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA

NUMERO BREVETTO

REG. A

DATA DI DEPOSITO

23.12.2003

DATA DI RILASCIO

RM 2003 A 000595

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

Residenza

Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma

D. TITOLO

"Uso della PTX3 o di un suo derivato funzionale da sola o in associazione con TSG6 per il trattamento di patologie degenerative dell'osso o della cartilagine e per il trattamento della infertilità femminile"

Classe proposta (sez./cl./scl/)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Viene descritto l'uso della pentraxina PTX3 e la sua associazione con i TSG6, per la preparazione di un medicamento per il trattamento di patologie dell'osso o della cartilagine e per il trattamento della infertilità femminile



M. DISEGNO

RM 2003 A 000595 2

La presente invenzione riguarda l'uso della pentraxina lunga PTX3 (PTX3) o di un suo derivato funzionale, da sola o in associazione con TSG6 per la preparazione di un medicamento per il trattamento di patologie della cartilagine e dell'osso e per il
5 trattamento della infertilità nella donna.

Campo dell'invenzione

La PTX3 è una proteina che viene espressa in vari tipi cellulari (Bottazzi et Al., J., Biol Chem 1997; 272: 32817-32823) particolarmente in fagociti mononucleari e cellule endoteliali dopo
10 esposizione alle citochine infiammatorie Interleuchina 1beta (IL-1beta) e Tumor Necrosis Factor alfa (TNF-alfa).

Fino ad oggi non è stata ancora pienamente compresa la funzione biologica della PTX3.

Questa proteina è costituita da due domini strutturali, uno N-
15 terminale non correlato ad alcuna molecola nota, e uno C-terminale simile alle pentraxine corte quali la proteina C-reattiva (CRP). E' stata riscontrata una elevata somiglianza tra la PTX3 umana (hPTX3) e le PTX3 animali.

Il gene della PTX3 è localizzato nel cromosoma 3 del topo, in
20 una regione analoga alla regione 3q umana (q24-28), in accordo con la documentata localizzazione della hPTX3 nella regione 3q 25. Inoltre, la PTX3 di topo (mPTX3) (Introna M., et al.: Blood 87 (1996) 1862-1872) è molto simile alla hPTX3 in base alla organizzazione, localizzazione e sequenza (Breviario F., Et al.J. Biol. chem.
25 267:22190, 1992).

In particolare, il grado di identità fra le sequenze è dell'82% tra il gene umano e quello di topo, e raggiunge il 92% se vengono considerate le sostituzioni conservative.

L'alto grado di somiglianza fra la sequenza della hPTX3 e quella della mPTX3 è un segno dell'alto grado di conservazione della pentraxina durante l'evoluzione (Pepys MB, Baltz ML: Adv. Immunol: 34:141, 1983).

Per una rassegna sulle pentraxine, si veda H. Gewurz et al, Current Opinion in Immunology, 1995, 7:54-64.

Precedenti usi della PTX3 sono già noti.

La domanda di brevetto internazionale WO99/32516, depositata a nome della richiedente, descrive l'uso della pentraxina lunga PTX3 per la terapia di patologie di tipo infettivo, infiammatorio o tumorale.

In WO02/38169 viene descritto l'uso della pentraxina lunga PTX3 per la preparazione di un medicamento utile per il trattamento di patologie associate a una alterata attivazione del fattore di crescita FGF-2.

In WO02/36151 viene descritto l'uso della pentraxina lunga PTX3 per il trattamento di patologie autoimmuni.

In WO03/011326 viene descritto l'uso della pentraxina lunga PTX3 per il trattamento della infertilità della donna.

In WO03084561 viene descritto l'uso della pentraxina lunga PTX3 per la preparazione di un medicamento per il trattamento di

patologie tumorali associate ad una alterata attivazione del fattore di crescita FGF-8.

Il brevetto US 5767252 descrive un fattore di crescita delle cellule neuronali appartenente alla famiglia delle pentraxine (si veda
5 anche la letteratura ivi citata). Questo brevetto si riferisce al settore della neurobiologia.

Il TSG-6 è una proteina inducibile da stimoli infiammatori quali TNF, essa viene prodotta da diversi tipi cellulari compresi fibroblasti e cellule dei tessuti connettivi.

10 Il TSG6 è costituito da due domini, un dominio CUB e un dominio LINK. Il dominio LINK di TSG6 lega acido ialuronico. Inoltre il TSG6 si lega con inter- α -trypsin inhibitor ($I\alpha I$). L'interazione di TSG6 con $I\alpha I$ è probabilmente importante nell'assemblaggio di matrici ricche in acido ialuronico (Caroline M. Miller and Anthony J.
15 Day, J. of Cell Science, 2003, 116(10): 1863-73).

In US 6,518,401 viene descritta la proteina TSG-6 (Tumor necrosis factor stimulated gene 6 (TSG-6) protein).

In US 6,210,905 vengono descritte molecole leganti il TSG6 (Tumor necrosis factor stimulated gene 6 (TSG-6) binding
20 molecules).

In US 5,846,763 viene descritto il DNA codificante per il TSG6 [DNA encoding tumor necrosis factor stimulated gene 6 (TSG-6)]

In US 5,386,013 viene descritto il TSG6 (Tumor necrosis factor-induced protein TSG-6).

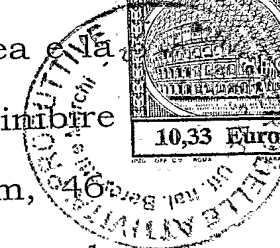
Inoltre, in J.Biol.Chem. 2002 Dec.27;277(52):51068-76. Epub 2002 Oct 24, viene riportato che la somministrazione endovena di TSG6 riduce la concentrazione di alcuni mediatori dell'infiammazione ed ha una attività antinfiammatoria.

5 In Development:2003 May; 30(10):2253-61 viene riportato che risultano chiare evidenze che il TSG6 è un catalizzatore chiave nella formazione del cumulo della matrice extracellulare ed è indispensabile per la fertilità della donna.

10 In Arthritis Rheum. 2002 Aug;46(8):2207-18 viene riportato che l'espressione costitutiva cartilagine-specifica di TSG6 fornisce un effetto condrioprotettivo ma non un effetto antinfiammatorio per l'artrite antigene-specifica. In questo lavoro viene suggerito che il TSG6 può proteggere la cartilagine anche in presenza di infiammazione acuta.

15 Molte delle patologie dell'osso e della cartilagine sono associate ad artriti di vario tipo, ma non solamente a queste. Nelle artriti possono essere schematicamente identificati due principali eventi: infiammazione, produzione di citochine e gonfiore delle articolazione
2) degenerazione della cartilagine e erosione dell'osso.

20 I due eventi vengono comunemente descritti come consequenziali (causa effetto) tuttavia dal punto di vista terapeutico si va delineando l'idea che si possa prevenire l'erosione ossea e degenerazione della cartilagine senza per questo inibire l'infiammazione (Glant et al. 2002, Arthritis & Rheumatism, 46:2207-2218). E noto che diverse serina proteasi giocano un ruolo



fondamentale negli eventi di degenerazione dell'osso e della cartilagine (Ronday et al. 1996, Br. J. Rheumatol; 35: 416-23). La loro attività è descritta come modulabile in funzione del grado di organizzazione e della composizione della matrice extracellulare.

5 La presente invenzione riferisce di un ruolo protettivo della PTX3 da sola o in combinazione con TSG6 nelle patologie degenerative dell'osso e della cartilagine in conseguenza del suo ruolo coesivo su diversi componenti della matrice extracellulare.

10 La funzione di coesione molecolare della PTX3 in combinazione con TSG6, a livello della matrice extracellulare si è mostrata determinante anche nel mantenimento del cumulo ooforo, una struttura costituita da matrice e cellule della granulosa, che circonda gli oociti.

Descrizione dell'invenzione

15 È stato ora trovato che il TSG6 è un nuovo ligando della pentraxina lunga PTX3, e grazie a questo legame la PTX3 esercita un potente effetto protettivo e curativo sulle patologie della cartilagine e dell'osso.

20 È pertanto oggetto della presente invenzione l'uso di PTX3 o di un suo derivato funzionale per la preparazione di un medicamento per il trattamento di patologie dell'osso o della cartilagine.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso di PTX3 o di un suo derivato funzionale, in associazione con il TSG6, per la preparazione di un medicamento per il trattamento di patologie
25 dell'osso o della cartilagine. Un esempio non limitativo di dette

patologie dell'osso o della cartilagine è scelto nel gruppo comprendente: osteoartrite; osteoartrosi; malattie degenerative delle giunture; carenze di collagene; patologie della cartilagine o dell'osso caratterizzate da ossificazione endocondriale, artriti primarie tra cui
5 ad esempio artrite reumatoide, artrite giovanile, artrite cronica indifferenziata, poliartrite; artriti secondarie di origine auto immune tra cui ad esempio artrite da lupus eritematoso sistemico, artrite psoriasica, artrite del morbo di Crohn; artriti di origine dismetabolica tra cui ad esempio artropatia da urato monosodico, da
10 pirofosfato, da ossalacetato di calcio, artriti infettive, osteoporosi, osteonecrosi asettica, da tumori benigni e maligni dell'osso.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso di PTX3, o di un suo derivato funzionale, in associazione con TSG6, per la preparazione di un medicamento utile per migliorare la fertilità in
15 donne che ne hanno bisogno.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'associazione consistente di PTX3 o di un suo derivato e TSG6.

È un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso della l'associazione consistente di PTX3 o di un suo derivato e TSG6, come
20 medicamento.

Sono un ulteriore oggetto della presente invenzione composizioni farmaceutiche che comprendono come principio attivo l'associazione consistente di PTX3 o di un suo derivato e TSG6, ed almeno un eccipiente e/o diluente farmaceuticamente accettabile.

L'associazione secondo l'invenzione è più attiva dei singoli componenti sia nel ridurre la degenerazione della cartilagine e dell'osso che nel migliorare la coesione del cumulofofo all'oocita e attraverso questo migliorare la fertilità femminile.

5 **Descrizione dettagliata dell'invenzione**

Per "pentraxina lunga PTX3" si intende una qualsiasi pentraxina lunga PTX3, indipendentemente cioè dalla sua origine naturale (umana o animale), ricombinante, oppure sintetica.

10 Per derivato si intende un analogo funzionale della pentraxina lunga PTX3 che rechi una o più mutazioni, delezioni ed inserzioni e modifiche post traduzionali e che conservi la capacità funzionale di legare il TSG6.

Come pentraxina lunga PTX3 è preferita quella umana la cui sequenza è descritta in WO99/32516.

15 Per TSG6 si intende il TSG6 descritto in US 6,518,401 e negli altri brevetti statunitensi sopra citati.

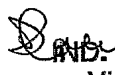
20 Per quanto riguarda gli aspetti attinenti la applicabilità industriale, la pentraxina lunga PTX3 o i suoi derivati e il TSG6 saranno sotto forma di composizione farmaceutica in cui i principi attivi vengono solubilizzati e/o veicolati da eccipienti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili, quali soluzione fisiologica sterile, carbossimetilcellulosa o altri eccipienti noti all'esperto dell'arte.

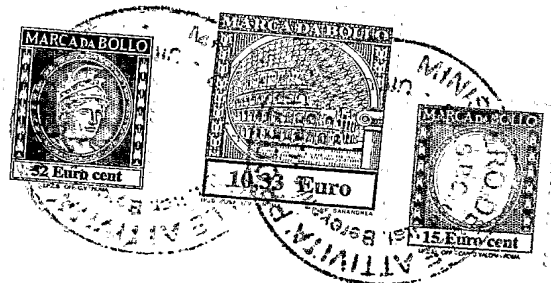
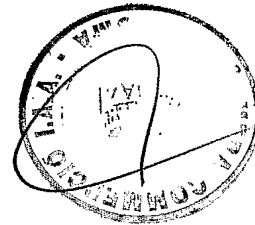
Esempi di composizioni farmaceutiche utilizzabili per la pentraxina lunga PTX3 sono anche quelle descritte in WO
25 99/32516.

I composti in accordo con la presente invenzione possono essere somministrati per via enterale o parenterale, vaginale, particolarmente preferita è la forma farmaceutica ad impianto a lento rilascio o l'iniezione intra-articolare.

5 La dose giornaliera dipenderà, in accordo con il giudizio del medico curante sulla base del peso, età e condizioni generali del paziente.

Si fa presente che la preparazione di dette composizioni farmaceutiche, comprese quelle a lento rilascio, potrà essere
10 effettuata usando le comuni tecniche e strumentazioni, ben note al farmacista ed all'esperto di tecnologia farmaceutica.

 **SIGMA-TAU**
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA



RIVENDICAZIONI

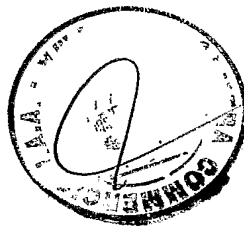
1. Uso di PTX3 o di un suo derivato funzionale per la
preparazione di un medicamento per il trattamento di
patologie dell'osso o della cartilagine.
2. Uso di PTX3 o di un suo derivato funzionale, in associazione
con il TSG6, per la preparazione di un medicamento per il
trattamento di patologie dell'osso o della cartilagine.
3. Uso di PTX3, o di un suo derivato funzionale, in
associazione con TSG6, per la preparazione di un
medicamento utile per migliorare la fertilità in donne che ne
hanno bisogno.
4. Uso secondo la rivendicazione 1-3, in cui per PTX3 si
intende una qualsiasi pentraxina lunga PTX3,
indipendentemente cioè dalla sua origine naturale (umana o
animale), ricombinante oppure sintetica.
5. Uso secondo la rivendicazione 1-4, in cui per derivato si
intende un analogo funzionale della pentraxina lunga PTX3
che rechi una o più mutazioni, delezioni ed inserzioni e
modifiche post traduzionali e che conservi la capacità
funzionale di legare il TSG6.
6. Uso secondo la rivendicazione 6, in cui la pentraxina lunga
PTX3 è quella umana.
7. Uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui dette patologie
sono scelte nel gruppo comprendente: osteoartrite;

osteoartrosi; malattie degenerative delle giunture; carenze di collagene; patologie della cartilagine o dell'osso caratterizzate da ossificazione endocondriale, artriti primarie tra cui ad esempio artrite reumatoide, artrite giovanile, artrite cronica indifferenziata, poliartrite; artriti secondarie di origine autoimmune tra cui ad esempio artrite da lupus eritematoso sistemico, artrite psoriasica, artrite del morbo di Crohn; artriti di origine dismetabolica tra cui ad esempio artropatia da urato monosodico, da pirofosfato, da ossalacetato di calcio; artriti infettive, osteoporosi, osteonecrosi asettica, da tumori benigni e maligni dell'osso.

8. Associazione consistente di PTX3 o di un suo derivato e TSG6.

9. Uso della associazione della rivendicazione 8 come medicamento.

10. Composizione farmaceutica che comprende come principio attivo la associazione della rivendicazione 8 ed almeno un eccipiente e/o diluente farmaceuticamente accettabile.



SIGMA TAU
IND. FARM. RIUNITE S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144 ROMA